

# Bloed-HersenBarrièrefunctie: De sleutel tot gezonde cognitieve veroudering?

Gepubliceerd: 01-03-2017 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het huidige onderzoek zal het verband tussen de Bloed-HersenBarrière en cognitieve veroudering onderzoeken. Primaire vraagstelling: 1. a. Zijn sterkere Bloed-HersenBarrière lekkages verbonden met grotere afname in episodisch geheugen? b. Post-hoc...

|                             |                                                    |
|-----------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                    |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                    |
| <b>Type aanpak</b>          | Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen   |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47086

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Bloed-HersenBarrièrefunctie en cognitieve veroudering.

## Aandoening

- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen
- Leeftijdsgebonden factoren
- Vaatlletsels

### Synoniemen aanpak

Bloed-HersenBarrière permeabiliteit, leeftijdsgerelateerde achteruitgang in denkfunctie., lekkages in de Bloed-HersenBarrière; Cognitieve veroudering

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universiteit Maastricht

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W, Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek; Maatschappij- en Gedragswetenschappen; Research Talent

grant.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** BBB, Cognitieve veroudering, Menselijk, MRI

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- Episodisch geheugen: Verbale Leer Test, uitgestelde recall.
- Hippocampaal volume.
- Lekkages in de Bloed-HersenBarrière.

### Secundaire uitkomstmaten

Andere metingen van cognitieve prestatie (voor post-hoc analyses):

- Leren: Verbale Leer Test, onmiddellijke recall
- Basis verwerkingssnelheid: Letter-Cijfer Substitutie Test
- Complexe informatieverwerking: Stroop Kleur-Woord Test
- Globale cognitie: Mini-Mental State Examination

Andere metingen van radiologisch zichtbare hersenweefselabnormaliteiten (voor post-hoc analyses):

- Corticale atrofie
- Witte Massa Hyperintensiteiten
- Kleine corticale infarcten
- Lacunes
- Microbloedingen
- Vergrote perivasculaire ruimtes
- Witte massa integriteit

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

De hersenen zijn kwetsbaar voor leeftijdsgerelateerde pathologie, wat cognitieve achteruitgang tot gevolg kan hebben. Echter, sommige mensen vertonen succesvolle veroudering zonder cognitieve achteruitgang, terwijl anderen substantieel worden getroffen door deze cognitieve achteruitgang. Het mechanisme achter cognitieve veroudering is nog onduidelijk.

Een potentieel initiatiemechanisme is Bloed-HersenBarrièreafbraak.

Bloed-HersenBarrièreafbraak kan zorgen voor een suboptimale omgeving voor neuronen en resulteren in neuropathologie, wat uiteindelijk weer kan leiden tot neurale schade en cognitieve achteruitgang. Technieken om

Bloed-HersenBarrièreafbraak in beeld te brengen waren telkens niet gevoelig genoeg om de subtiele lekkages die normale veroudering karakteriseren te detecteren, zodat onderzoek naar lekkages in de Bloed-HersenBarrière bij normale cognitieve veroudering nog niet is gedaan.

Een veelbelovende techniek om lekkages in de Bloed-HersenBarrière te detecteren is Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. Recentelijk hebben wij een nieuwe Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging scansequentie ontwikkeld, die onze Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging scan gevoelig genoeg maakt om subtiele, globaal verspreide lekkages in de Bloed-HersenBarrière aan te tonen.

## Doel van het onderzoek

Het huidige onderzoek zal het verband tussen de Bloed-HersenBarrière en cognitieve veroudering onderzoeken.

Primaire vraagstelling:

1. a. Zijn sterkere Bloed-HersenBarrière lekkages verbonden met grotere afname in episodisch geheugen?
- b. Post-hoc exploratieve analyses onderzoeken het verband tussen leren/verwerkingsnelheid/complexiteit/informatieverwerking/compound score/globale cognitieve functie en lekkages in de Bloed-HersenBarrière

Secundaire vraagstelling:

2. a. Zijn sterkere lekkages in de Bloed-HersenBarrière verbonden met een kleiner hippocampaal volume?
- b. Post-hoc exploratieve analyses onderzoeken de associatie van lekkages in de Bloed-HersenBarrière met corticale dikte/Witte Massa Hyperintensiteiten/markers van Small Vessel Disease/witte massa integriteit

## Onderzoeksopzet

Het huidige onderzoek is een observationeel Magnetic Resonance Imaging onderzoek. De proefpersonen zullen bloedprikken, neuropsychologisch onderzoek

(ongeveer 60 minuten met 5 cognitieve testen) en Magnetic Resonance Imaging scanning (ongeveer 60 minuten in totaal, eerst zonder, dan met de gadolinium-houdende contrastvloeistof) ondergaan.

Voor de eerste hypothese zal informatie over cognitieve achteruitgang over 23 jaar, verkregen vanuit de MAAstricht Aging Study en onze eigen metingen, worden gebruikt om de correlatie tussen lekkages in de Bloed-HersenBarrière en cognitieve veroudering te onderzoeken. De tweede hypothese zal worden onderzocht met onze metingen van radiologisch zichtbare hersenweefselabnormaliteiten worden gebruikt.

De mogelijke proefpersonen zullen worden geselecteerd uit de MAAstricht Aging Study database, gebaseerd op of ze alle testsessies van de MAAstricht Aging Study hebben doorlopen en niet ondertussen een psychiatrische of neurologische diagnose hebben gekregen. Van degenen die volgens de MAAstricht Aging Study database aan deze criteria voldoen, zal voor de inclusie in de RegistratieNet Huisartsenpraktijken database worden gecontroleerd of ze niet ondertussen zijn overleden of een bepaalde diagnose hebben gekregen. Het RegistratieNet Huisartsenpraktijken werkt volgens een strikte anonieme procedure en zal uitsluitend de registratienummers doorgeven van de proefpersonen die we kunnen benaderen. Alle MAAstricht Aging Study proefpersonen hebben formeel toestemming gegeven dat ze mogen worden benaderd voor vervolgonderzoek. De mogelijke proefpersonen zullen een korte brief ontvangen die een nieuw deel van de MAAstricht Aging Study aankondigt met een beknopte beschrijving. Een week na ontvangst van deze brief zullen ze telefonisch worden gecontacteerd door de uitvoerend onderzoeker en gevraagd of ze geïnteresseerd zijn. Degenen die geïnteresseerd zijn, zullen uitgebreide informatie over het huidige onderzoek ontvangen via de post (waaronder de geïnformeerde toestemmingsverklaring). Een week na ontvangst van deze informatie zullen ze opnieuw telefonisch worden gecontacteerd door de uitvoerend onderzoeker. De uitvoerend onderzoeker zal telefonisch de medische geschiedenis noteren en een vragenlijst invullen om de inclusie- en exclusiecriteria te controleren. De uitvoerend onderzoeker zal dan een individuele afspraak voor de eerste testsessie maken met iedere geschikte kandidaat. Aan het begin van de eerste testsessie zullen de proefpersoon en uitvoerend onderzoeker de geïnformeerde toestemmingsverklaring ondertekenen. De proefpersonen zullen eraan worden herinnerd dat ze de hele tijd, voor, tijdens en na het huidige onderzoek, vragen kunnen stellen.

De proefpersonen zullen worden uitgenodigd naar het Maastricht University Medical Center te komen om bloed te prikken voor het meten van het bloed Hematocriet- en kreatinineniveau. Het bloed Hematocrietniveau zal worden gebruikt om het rode bloedcellenvolume uit te rekenen, wat invloed kan hebben op lekkage van het bloed naar de hersenen. Het bloed kreatinineniveau zal worden gebruikt om de estimated Glomerular Filtration Rate uit te rekenen, wat nierfunctie aangeeft of de snelheid waarmee de nieren het bloed filtreren. Door dit filtreermechanisme verlaten substanties zoals de gadolinium-houdende contrastvloeistof het lichaam via de urine. Estimated Glomerular Filtration Rate beïnvloedt dus hoe lang de gadolinium-houdende contrastvloeistof in de bloedstroom aanwezig is en kan dus de hoeveelheid lekkage beïnvloeden. Daarnaast zijn enkele zeer zeldzame gevallen van Nefrogene Systematische

Fibrose, een ernstig syndroom gekarakteriseerd door overmatig weefsel op de huid en interne organen, gerelateerd aan het gebruik van de gadolinium-houdende contrastvloeistof. Nefrogene Systematische Fibrose komt alleen voor bij patiënten met ernstige acute of chronische nierfunctiestoornissen (estimated Glomerular Filtration Rate < 30 mL/min), zodat scannen alleen zal worden gedaan in geval van estimated Glomerular Filtration Rate > 30.. Daarna zal neuropsychologisch onderzoek plaatsvinden. Indien de estimated Glomerular Filtration Rate waarden en Mini-Mental State Examination en Disability Assessment for Dementia scores voldoende zijn, zullen de proefpersonen worden uitgenodigd een week later terug te komen voor Magnetic Resonance Imaging scanning.

### **Inschatting van belasting en risico**

De proefpersonen zullen bloedprikken, neuropsychologisch onderzoek (60 minuten met 5 cognitieve testen) en Magnetic Resonance Imaging scanning (ongeveer 60 minuten in totaal, eerst zonder, dan met de gadolinium-houdende contrastvloeistof) ondergaan.

De gadolinium-houdende contrastvloeistof wordt dagelijks gebruikt door de afdeling Radiologie in een brede patiëntengroep. Daarnaast is het protocol voor toediening goed vastgesteld en zijn de laboranten zeer ervaren in het toedienen en omgaan met mogelijke bijwerkingen. Alle nodige materialen, en materialen en medicatie voor het zeldzame geval een ernstige bijwerking optreedt die behandeling vereist, zijn standaard beschikbaar op iedere klinische Magnetic Resonance Imaging scanner.

De proefpersonen zullen worden blootgesteld aan het risico van het plaatsen van een infusielijn (blauwe plek; bloeding; infectie) en bijwerkingen van de gadolinium-houdende contrastvloeistof, waarvan de meest ernstige een allergische reactie kan zijn die zelden voorkomt (van  $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$  gevallen) en waarvoor alle nodige voorzorgsmaatregelen zijn genomen bij de Magnetic Resonance Imaging scanner. De gadolinium-houdende contrastvloeistof kan incidenteel milde tot gemiddelde bijwerkingen veroorzaken, maar niet bij alle individuen die de contrastvloeistof krijgen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn, misselijkheid, reacties op de plek van injectie, verstoorde smaak en het heet hebben (van  $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$  gevallen).

De proefpersonen zullen worden geïnformeerd over onverwachte medische bevindingen. De proefpersonen die dat niet willen weten, mogen niet meedoen met het onderzoek.

Enkele zeer zeldzame gevallen van Nefrogene Systematische Fibrose, een ernstig syndroom gekarakteriseerd door overmatig weefsel op de huid en interne organen, zijn gerelateerd aan het gebruik van de gadolinium-houdende contrastvloeistof. Nefrogene Systematische Fibrose komt alleen voor bij patiënten met ernstige acute of chronische nierfunctiestoornissen (estimated Glomerular Filtration Rate < 30 mL/min), zodat alle proefpersonen zullen worden getest op nierfunctie met een bloed creatinine test. Scanning zal alleen worden gedaan in het geval van estimated Glomerular Filtration Rate > 30 mL/min.

## Contactpersonen

### Publiek

Universiteit Maastricht

Dr. Tanslaan 12  
Maastricht 6229 ET  
NL

### Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Dr. Tanslaan 12  
Maastricht 6229 ET  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)  
65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Geïnformeerde toestemming voor deelname
- Deelname aan 12-jaar follow-up van de MAAstricht Aging Study
- Mini-Mental State Examination score  $\geq 25$
- Disability Assessment for Dementia score  $> 90\%$

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Contraindicaties voor scannen (b.v. hersenoperatie, pacemaker, metalen implantaten, claustrofobie, grote lichaamstatoeages)
- Contraindicaties voor de gadolinium-houdende contrastvloeistof (nierfalen) bepaald door estimated Glomerular Filtration Rate < 30 mL/min
- Diagnose van dementie, prodromale dementie of Milde Cognitieve Beperking en bij twijfelgevallen zal prof. dr. Frans R.J. Verhey bepalen of de proefpersoon kan worden geïnccludeerd
- Diagnose van andere psychiatrische of neurologische aandoening (major depressie (< 12 maanden); geschiedenis van schizofrenie; bipolaire stoornis; psychotische stoornis NOS of behandeling voor psychotische stoornis (< 12 maanden); cognitieve beperking vanwege alcoholmisbruik; epilepsie; ziekte van Parkinson; Multipele Sclerose; hersenoperatie; hersentrauma; elektroshocktherapie; nierdialyse; ziekte van Menière; herseninfecties)
- Structurele hersenabnormaliteiten
- Cognitieve beperking vanwege alcohol- /drugmisbruik of misbruik van andere substanties

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 22-05-2017

Aantal proefpersonen: 61

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-03-2017  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 24107

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

### In overige registers

| Register | ID             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL54944.068.16 |
| OMON     | NL-OMON24107   |